

Syndrome des jambes sans repos. Traitements recommandés en 2007

Restless legs syndrome. Recommended drug management in 2007

N. Mavroudakis

Service de Neurologie, Laboratoire de Neurophysiologie Clinique, Hôpital Erasme

RESUME

Le syndrome des jambes sans repos, pathologie neurologique courante touchant approximativement 10 % de la population, est caractérisé par des symptômes sensorimoteurs se manifestant particulièrement lors de périodes de repos. L'amélioration de la compréhension des mécanismes physiopathologiques et la démonstration dans des études bien conduites de l'efficacité dans le contrôle des symptômes de nouvelles ou de plus anciennes molécules, vont permettre au clinicien, après avoir mené une mise au point adéquate et avoir bien caractérisé la fréquence de survenue des symptômes, de proposer une série de recommandations ou de traitements qui permettront d'apporter un soulagement pour bon nombre de patients.

Rev Med Brux 2007 ; 28 : 325-8

ABSTRACT

Restless legs syndrome is a common sensorimotor disorder occurring in approximately 10 % of the general population. The improved knowledge of the pathophysiology of the syndrome, the increased number of molecules which proved their efficacy for symptoms control in well conducted studies allow clinicians to propose a therapeutic approach tailored for the individual patient with a good chance of positive response.

Rev Med Brux 2007 ; 28 : 325-8

Key words : restless legs syndrome, treatment

INTRODUCTION

Le syndrome des jambes sans repos ou *Restless Legs Syndrome* (RLS) dans la terminologie anglo-saxonne se manifeste par des sensations désagréables, le plus souvent au niveau des membres inférieurs, poussant le sujet qui en souffre à se mobiliser.

En 1945, Ekbom en fera une description qui sera revue au cours du temps pour aboutir à la proposition de critères diagnostiques destinés à permettre un diagnostic plus uniforme internationalement¹.

Le RLS est fréquent dans nos populations occidentales. Sa prévalence en France est estimée, dans une étude de 2005, à 10 % chez les femmes et 5 % chez les hommes². 50 % des patients rapportent une histoire familiale positive³. La prévalence semble beaucoup plus basse en Asie : elle est par exemple

inférieure à 1 % à Singapour⁴. Ces différences sont probablement liées à des facteurs génétiques.

DEFINITIONS

L' " *International Restless Leg study group* " propose 4 critères diagnostiques minimaux pour poser un diagnostic de RLS^{5,6} :

- un besoin de bouger les jambes accompagné ou causé par des sensations désagréables ou d'inconfort dans les jambes ;
- un besoin de bouger ou des sensations désagréables débutant ou s'aggravant durant des périodes d'inactivité ou de repos (s'asseoir, se coucher, etc.) ;
- le besoin de bouger ou les sensations désagréables sont partiellement ou totalement soulagés par le mouvement (marche, étirement) au moins aussi longtemps que l'activité continue ;
- le besoin de bouger ou les sensations désagréables

sont plus importantes ou ne surviennent qu'en soirée ou la nuit.

Le RLS peut perturber de manière importante la qualité du sommeil. Il en résulte des plaintes d'insomnies, de fatigue chronique, de troubles de concentration, de troubles mnésiques qui peuvent constituer des points d'appels permettant de poser un diagnostic de RLS .

CAUSES (Tableau 1)

Tableau 1 : Causes de RLS.

RLS primaire
RLS secondaire
Carence martiale
Grossesse (troisième trimestre)
Neuropathie (à petite fibre)
Urémie
Myélopathie
Causes pharmacologiques :
Neuroleptiques
Métoclopramide
Tricycliques
Lithium
Inhibiteurs de la recapture en sérotonine
Diphenhydramine
Caféine
Nicotine
Alcool

RLS primaire

Dans ce cas, le début des symptômes est plus précoce avec un âge moyen de 27 ans⁷. Une histoire familiale sera répertoriée dans 55 à 90 % des cas en fonction des séries. Il existe pour ce syndrome une concordance de 80 % chez les jumeaux homozygotes⁸. Un gène de susceptibilité est suggéré par des études de *linkage* sur le chromosome 12q dans une famille franco-canadienne⁴. Un locus a été identifié sur le chromosome 14 et sur le chromosome 20 dans des familles présentant une transmission autosomale dominante⁹.

RLS secondaire

Le RLS secondaire est associé à une neuropathie périphérique (dont il peut être l'élément révélateur), à la grossesse dans 20 % des cas en particulier au cours du troisième trimestre, à une carence martiale, à l'urémie avec des chiffres de prévalence de 20 à 62 % des cas en dialyse, à des myélopathies¹⁰.

Une étude portant sur l'évaluation de 22 patients consécutifs présentant un RLS a mis en évidence une neuropathie à larges ou à petites fibres¹¹. 8 de ces patients (36 %) présentaient une neuropathie : 3 présentaient une neuropathie à large fibre pure, 3 une neuropathie à petite fibre isolée, 2 une forme mixte. Les patients présentant une neuropathie à petites fibres présentaient un RLS à début de symptomatologie plus tardive ($p = 0.009$) et des douleurs de pieds associées au RLS ($p = 0.001$) sans histoire familiale

identifiable. Les patients présentant une neuropathie à large fibre ne présentaient pas ces caractéristiques. Cette observation a poussé les auteurs de l'étude à considérer que la forme tardive associée à une neuropathie à petite fibre est susceptible de répondre de manière préférentielle à des traitements destinés à contrôler des douleurs neuropathiques.

Certaines molécules peuvent exacerber ou provoquer un RLS : les bloqueurs de récepteurs dopaminergiques (neuroleptiques, métoclopramide, etc.), les tricycliques, le lithium, les inhibiteurs de la recapture en sérotonine, la diphenhydramine (antihistaminique), la caféine, la nicotine, l'alcool¹².

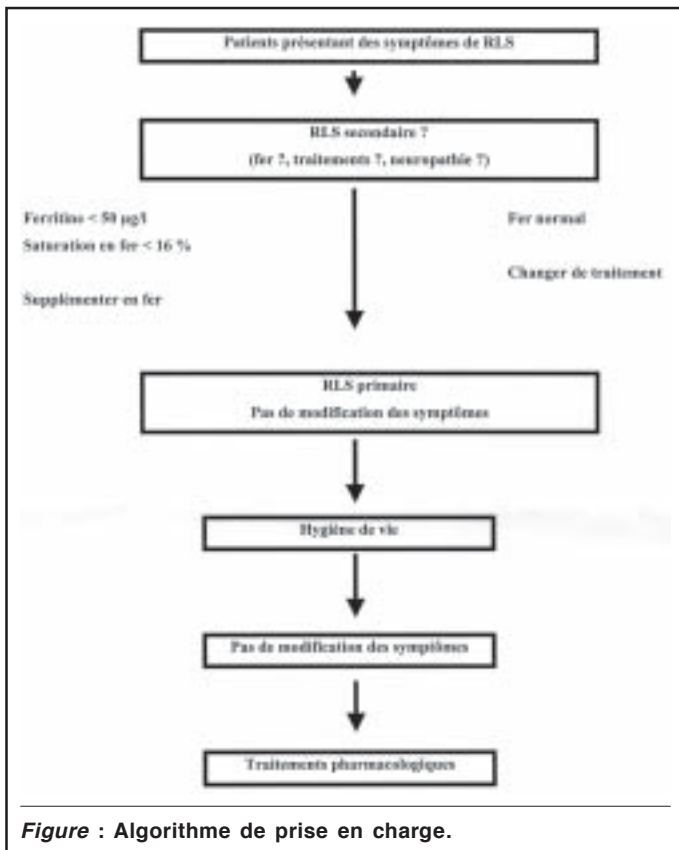
Le RLS est souvent associé aux mouvements périodiques des jambes au cours du sommeil. Certaines séries citent une fréquence d'association atteignant 80 %⁶. Ces mouvements peuvent dégrader de manière significative la qualité du sommeil chez ces patients.

Une relation entre RLS et anomalies du métabolisme du fer est suggérée par le fait que la carence martiale peut déclencher un RLS, que le RLS répond de manière favorable généralement à l'apport en fer si la ferritine des patients est basse⁷. Des études par imagerie par résonance magnétique démontrent une diminution du contenu en fer du putamen et surtout de la substance noire¹³. Une étude anatomopathologique portant sur 7 patients souffrant d'un RLS démontre une diminution significative des taux de fer et de ferritine dans la substance noire et un marquage diminué du récepteur à la transferrine dans les cellules dopaminergiques¹⁴. Une autre étude démontre des taux bas de ferritine et de fer dans le liquide céphalorachidien de patients souffrant de RLS. Lorsque l'on sait que le fer est un cofacteur important de la tyrosine hydroxylase, enzyme limitante dans la synthèse en dopamine, il est tentant de faire le rapprochement entre ces perturbations et l'influence positive des agonistes dopaminergiques ou négative des bloqueurs des récepteurs dopaminergiques sur le RLS^{4,7,14}.

TRAITEMENT

Les schémas de traitement proposés en 2007 reposent essentiellement sur l'identification d'une éventuelle pathologie sous-jacente associée permettant de faire la distinction entre RLS primaire ou secondaire et la détermination de la fréquence et de la qualité exacte des symptômes liés au RLS (Figure).

Lorsqu'un RLS est suspecté, un examen neurologique approprié, une anamnèse adéquate afin d'identifier la prise éventuelle de traitements aggravant ou provoquant un RLS et la réalisation d'examen complémentaires *ad hoc* et en particulier le dosage du fer, de la ferritine et de la saturation en fer doivent être effectués. L'élimination de molécules favorisant un RLS, la correction d'une éventuelle carence en fer sont les premières attitudes recommandées. Si la ferritine est



inférieure à 50 µg/l et la saturation en fer inférieure à 16 %, il est recommandé d'administrer 325 mg de sulfate ferreux associé à 100 mg de vitamine C 3 x/j afin de remonter la ferritine à plus de 50 µg/l et la saturation en fer à plus de 20 %^{7,10,12}. En cas de non réponse, les premières recommandations devant des symptômes modérés devront porter sur des conseils d'hygiène de sommeil et de vie. Il faut dormir à des horaires réguliers, éviter des efforts inhabituels ou importants avant le sommeil, effectuer une courte marche avant d'aller dormir, masser les jambes ou prendre une douche froide ou un bain chaud¹². Les traitements pharmacologiques sont destinés à soulager les symptômes de manière adéquate, à restaurer une qualité de sommeil suffisante, ce qui permettra en retour de corriger la fatigue, les troubles de concentration, la somnolence diurne^{4,6,10,12}.

Le choix des traitements dépendra de la fréquence des symptômes du RLS (Tableaux 2 et 3).

Symptomatologie intermittente

Des symptômes intermittents peuvent être contrôlés par la prise ponctuelle de traitements. Il peut même être envisagé la prise préventive de certaines molécules dans des situations qui provoquent, de manière systématique, des symptômes désagréables. Les molécules recommandées dans le contrôle des symptômes intermittents sont la levodopa associée à un inhibiteur de la décarboxylase, des sédatifs hypnotiques tels que le clonazepam ou le zolpidem, des opioïdes tels que le tramadol, l'oxycodone, la codéine ou des agonistes dopaminergiques à faible dose.

Tableau 2 : Prise en charge pharmacologique en fonction de la qualité de la symptomatologie du RLS.

Fréquence Qualité des symptômes	Premier choix	Deuxième choix	Troisième choix
Occasionnels	Levodopa	Sédatifs/ hypnotiques	Opiacés
Journaliers	Agonistes	Opiacés	Anticonvulsivants
Douloureux	Gabapentine/ opiacés	Agonistes	Sédatifs/ hypnotiques

Tableau 3 : Molécules et posologies recommandées pour le RLS.

	Minimum (mg)	Maximum (mg)
Sédatifs/hypnotiques		
Clonazepam (Rivotril®)	0,5	2
Zolpidem (Stilnoct®, génériques)	5	20
Dopaminergiques		
Levodopa/inhibiteur de la décarboxylase (Prolopa®, Sinemet®)	50	200
Pramipexole (Mirapexin®) - (agoniste)	0,18	1
Ropinirole (Requip®) - (agoniste)	0,25	6
Opiacés		
Codéine	15	120
Tramadol (Contramal®, Dolzam®, Tradonal®, génériques)	50	400
Oxycodone (Oxycontin®)	5	20
Methadone (Mephenon®)	2,5	20
Anticonvulsivants		
Carbamazépine (Tégréto®, génériques)	100	300
Gabapentine (Neurontin®, génériques)	300	3.600

La levodopa est réservée pour le contrôle des RLS intermittents car son utilisation journalière risque fréquemment d'entraîner un phénomène dénommé augmentation¹⁵. Ce phénomène conduit au développement plus rapide des symptômes au repos, leur apparition plus précoce en journée, une augmentation de leur sévérité, un raccourcissement des périodes d'amélioration liées à prise du traitement. Ce phénomène survient chez 50 à 80 % des sujets utilisant la levodopa. Il faut noter que 25 % des sujets sous agonistes dopaminergiques risquent également de développer ce phénomène.

Symptomatologie chronique

Pour les symptômes journaliers, les traitements recommandés en première ligne comprennent les agonistes dopaminergiques, suivi par les opiacés et,

en troisième ligne, les anticonvulsivants comme la carbamazépine, la gabapentine ou le clonazepam^{6,10,12,16-18}. Il est raisonnable d'éviter les agonistes dérivés de l'ergot étant donné les risques de valvulopathies identifiés récemment par plusieurs équipes¹⁹.

En cas de résistance aux traitements préconisés, il est habituel de recommander l'essai d'une autre molécule, de passer à une classe de médicament différente, de combiner deux molécules de classes différentes, de préconiser un sevrage temporaire de tout traitement pour finalement en arriver à l'utilisation de morphiniques puissants y compris la méthadone¹².

CONCLUSIONS

Une meilleure compréhension de la physiopathologie du RLS a abouti à des progrès indubitables dans le traitement de cette entité au cours de ces dernières années. L'identification de la nature primaire ou secondaire du RLS et la détermination de la fréquence hebdomadaire des symptômes permettra de mettre au point un programme de traitement adapté au mode de vie de chaque patient

BIBLIOGRAPHIE

1. Ekblom KA : Restless Legs Syndrome. *Neurology* 1960 ; 10 : 868-73
2. Tison F, Crochard A, Leger D, Bouee S, Lainey E, El Hasnaoui A : Epidemiology of restless legs syndrome in French adults : a nationwide survey : the INSTANT Study. *Neurology* 2005 ; 65 : 239-46
3. Winkelmann J, Wetter TC, Collado-Seidel V *et al.* : Clinical characteristics and frequency of the hereditary restless legs syndrome in a population of 300 patients. *Sleep* 2000 ; 23 : 597-602
4. Schapira AH : Restless legs syndrome : an update on treatment options. *Drugs* 2004 ; 64 : 149-58
5. Allen RP, Picchetti D, Hening WA, Trenkwalder C, Walters AS, Montplaisi J : Restless legs syndrome : diagnostic criteria, special considerations, and epidemiology. A report from the restless legs syndrome diagnosis and epidemiology workshop at the National Institutes of Health. *Sleep* 2003 ; 4 : 101-19
6. Vignatelli L, Billiard M, Clarenbach P *et al.* : EFNS guidelines on management of restless legs syndrome and periodic limb movement disorder in sleep. *Eur J Neurol* 2006 ; 13 : 1049-65
7. Thorpy MJ : New paradigms in the treatment of restless legs syndrome. *Neurology* 2005 ; 64 : S28-33
8. Ondo WG, Vuong KD, Wang Q : Restless legs syndrome in monozygotic twins : clinical correlates. *Neurology* 2000 ; 55 : 1404-6
9. Levchenko A, Provost S, Montplaisir JY *et al.* : A novel autosomal dominant restless legs syndrome locus maps to chromosome 20p13. *Neurology* 2006 ; 67 : 900-1
10. Earley CJ : Clinical practice. Restless legs syndrome. *N Engl J Med* 2003 ; 348 : 2103-9
11. Polydefkis M, Allen RP, Hauer P, Earley CJ, Griffin JW, McArthur JC : Subclinical sensory neuropathy in late-onset restless legs syndrome. *Neurology* 2000 ; 55 : 1115-21
12. Hening WA : Current guidelines and standards of practice for restless legs syndrome. *Am J Med* 2007 ; 120 : S22-7
13. Earley CJ, Barker B, Horska A, Allen RP : MRI-determined regional brain iron concentrations in early- and late-onset restless legs syndrome. *Sleep* 2006 ; 7 : 458-61
14. Connor JR, Boyer PJ, Menzies SL *et al.* : Neuropathological examination suggests impaired brain iron acquisition in restless legs syndrome. *Neurology* 2003 ; 61 : 304-9
15. Allen RP, Earley CJ : Augmentation of the restless legs syndrome with carbidopa/levodopa. *Sleep* 1996 ; 19 : 205-13
16. Winkelmann JW, Sethi KD, Kushida CA *et al.* : Efficacy and safety of pramipexole in restless legs syndrome. *Neurology* 2006 ; 67 : 1034-9
17. Walters AS, Ondo WG, Dreykluft T, Grunstein R, Lee D, Sethi K : Ropinirole is effective in the treatment of restless legs syndrome. TREAT RLS 2 : a 12-week, double-blind, randomized, parallel-group, placebo-controlled study. *Mov Disord* 2004 ; 19 : 1414-23
18. Garcia-Borreguero D, Larrosa O, de la Llave Y, Verger K, Masramon X, Hernandez G : Treatment of restless legs syndrome with gabapentin : a double-blind, cross-over study. *Neurology* 2002 ; 26 : 1573-9
19. Zanettini R, Antonini A, Gatto G, Gentile R, Tesei S, Pezzoli G : Valvular heart disease and the use of dopamine agonists for Parkinson's disease. *N Engl J Med* 2007 ; 356 : 39-46

Correspondance et tirés à part :

N. MAVROUDAKIS
Hôpital Erasme
Service de Neurologie
Route de Lennik 808
1070 Bruxelles

Travail reçu le 2 mai 2007 ; accepté dans sa version définitive le 25 juin 2007.